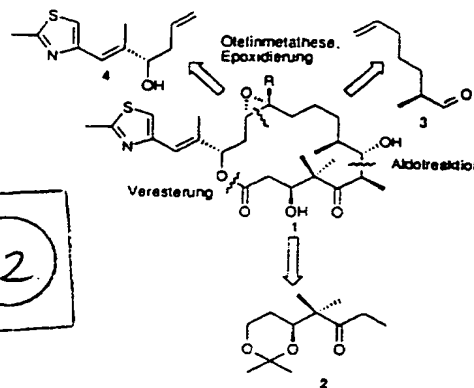


kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC,
12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336 033;
E-mail: deposit@chemcris.cam.ac.uk).

- [9] R. D. Rogers, A. N. Rollins, M. M. Benning, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3826; R. D. Rogers, A. N. Rollins, R. D. Etzenhouser, J. S. Murdoch, E. Reyes, *ibid.* **1993**, *32*, 3451; H.-D. Zeng, K.-Z. Pan, *J. Struct. Chem.* **1992**, *11*, 388; K. A. O. Chin, J. R. Morrow, C. H. Lake, M. R. Churchill, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 656.
- [10] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467.
- [11] G. M. Sheldrick, *SHELXL-93*. Göttingen, 1993.

XP-002095720

P.D. 1997
p. 543-44 = 2



Schema 1. Retrosynthetische Analyse

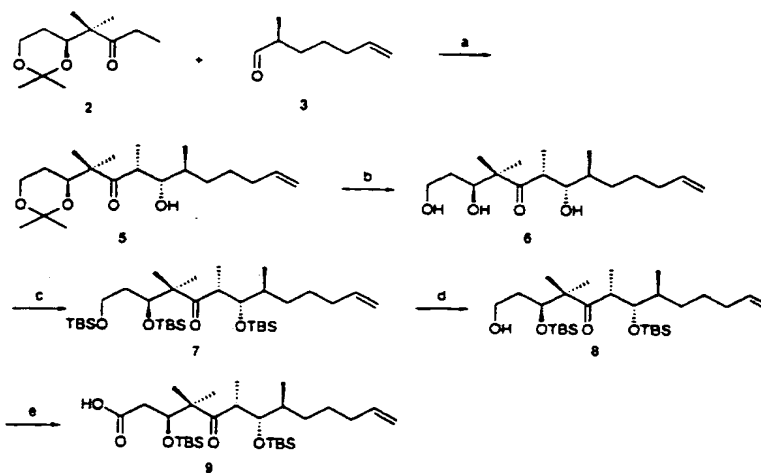
Totalsynthese von (-)-Epothilon A**

Dieter Schinzer,* Anja Limberg, Armin Bauer,
Oliver M. Böhm und Martin Cordes

Epothilone bilden eine neue Klasse Microtubuli-stabilisierender Naturstoffe mit ähnlicher Wirkung wie Taxol. Besonders ihre cytotoxische Wirkung auf Arzneimittel-resistente Tumorzelllinien ist von zentraler Bedeutung für eine potentielle Anwendung in der Krebstherapie.^[1-3] Epothilone (Epothilon A 1: R = H, Epothilon B: R = Me) wurden kürzlich von Höfle et al. aus Myxobakterien isoliert und sind über Fermentation zugänglich.^[1] Wegen ihrer sehr interessanten biologischen Eigenschaften ist die Synthese der Epothilone von größter Bedeutung. Nachdem diverse Strategien zur Synthese der Epothilone^[4-8] beschrieben wurden, gelang Danishefsky et al. und Nicolaou et al. kürzlich die Totalsynthese von 1.^{[9, 10] (***)} Wir berichten hier über die Totalsynthese von (-)-Epothilon A 1, die auf der von uns bereits publizierten Strategie^[5] beruht (Schema 1).

Epothilon A 1 ist bei konvergenter Reaktionsführung aus den drei Bausteinen 2, 3 und 4 zugänglich.^[5] Gemäß der Retrosynthese in Schema 1 werden 2 und 3 in einer stereoselektiven Aldolreaktion verknüpft. Eine Veresterung mit 4 liefert den fast vollständig funktionalisierten Baustein 17, der in einer Ringschlußmetathese zu Desoxyepothilon A 19 cyclisiert. Eine abschließende Epoxidierung ergibt 1.

Der Schlüsselschritt unserer Synthese ist die stereoselektive Aldolreaktion von 2 mit 3, das aus der kommerziell erhältlichen Heptensäure über die in Lit.^[5] beschriebene asymmetrische Synthese zugänglich ist. Bei kinetischer Kontrolle erhält man



Scheme 2. a) Lithiumdiisopropylamid (LDA), THF, -78°C , 70%; b) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), MeOH, RT, 36 h, 88%; c) 12 Äquiv. $t\text{BuMe}_3\text{SiOTf}$ ($\text{Tr} = \text{Trisfluormethansulfonat}$), 6 Äquiv. 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -78°C , 96%; d) 0.2 Äquiv. Camphersulfonsäure (CSA), MeOH, CH_2Cl_2 , 0°C , 5 h, 82%; e) 11 Äquiv. Pyridiniumdichromat (PDC), DMF, RT, 36 h, 79%.

din als Hilfsbase liefert die gewünschte Verbindung 7. Um die Oxidation zur Säure 9 durchzuführen, wird die primäre Silylgruppe selektiv mit CSA abgespalten. Durch abschließende PDC-Oxidation des Alkohols 8 wird 9 erhalten, das die C1-C12-Untereinheit von 1 bildet. Die von uns beschriebene Synthese^[5] des Thiazolbausteins 4 wurde deutlich verbessert.

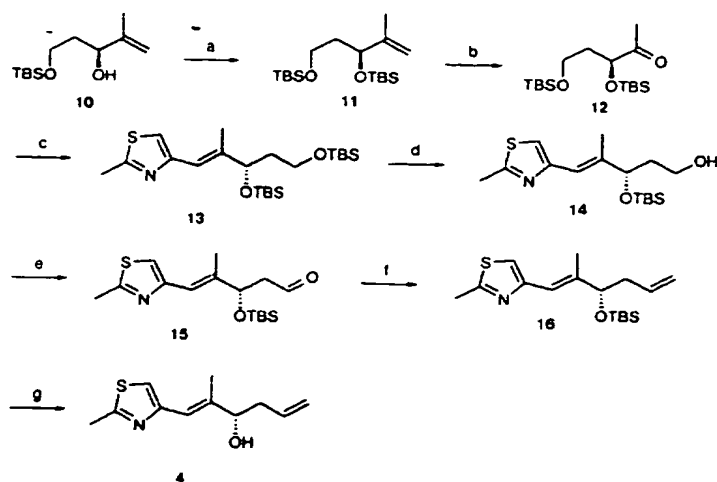
Der über eine kinetische Racematspaltung (Sharpless Resolution) zugängliche (S)-Alkohol 10^[5] wurde mit TBSC silyliert, anschließend zum Methylketon 12 ozonisiert und in einer stereoselektiven Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum Olefin 13 umgesetzt (Schema 3). Eine selektive Desilylierung mit HF in Acetonitril liefert 14. Diese Reaktion läuft nur in Gegenwart einiger Glassplitter ab; offensichtlich wird die Reaktion durch H₂SiF₆ katalysiert. Dess-Martin-Oxidation und anschlie-

[*] Prof. Dr. D. Schinzer,^{1,2} Dipl.-Chem. A. Limberg, Dipl.-Chem. A. Bauer,
Dipl.-Chem. O. M. Böhm, Dr. M. Cordes
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Hagenring 30, D-38106-Braunschweig
Telefax: Int. + 531/391-5386
E-mail: D. Schinzer@tu-bs.de

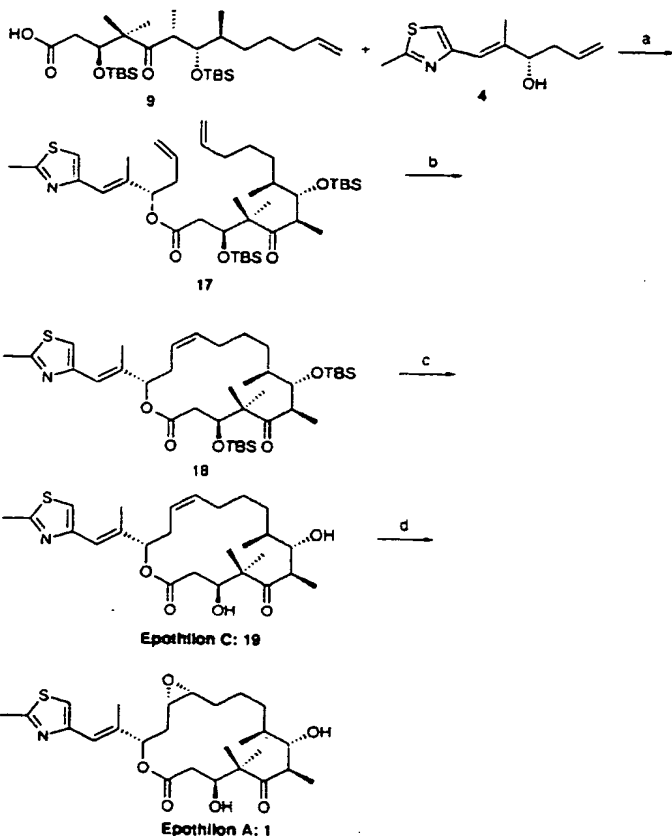
[+] Neue Anschrift:
Chemisches Institut der Otto-von-Guericke-Universität
Universitätsplatz 2, D-39106 Magdeburg
Telefax: Int. + 391/67-12223
E-mail: Dieter.Schinzert@uni-magdeburg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Der Schering AG (Berlin) danken wir für umfangreiche finanzielle Unterstützung sowie für Chemikalienspenden. Wir danken Prof. Dr. L. Ernst für NMR-Untersuchungen.

[**] Anmerkung der Redaktion: Siehe auch den Beitrag von Nicolaou et al. in diesem Heft (S. 539ff.).



Schema 3. a) *tert*-Butylchloridimethylsilan (TBSCl), Imidazol, DMF, RT, 10 h, 98%; b) O_3 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 70%; c) 1.5 Äquiv. Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat, $nBuLi$, THF, $-78^\circ C \rightarrow RT$, 75%; d) HF, MeCN, einige Glassplitters, $0^\circ C$, 87%; e) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 78%; f) 1.85 Äquiv. $PPh_3MeBr:NaNH_2$, THF, RT, 20 min., 83%; g) 2.5 Äquiv. Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), Molsieb 4 Å, THF, $-78^\circ C \rightarrow RT$, 99%.



Schema 4. a) 1.3 Äquiv. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 0.2 Äquiv. 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP), CH_2Cl_2 , RT, 12 h, 80%; b) $[RuCHPh]Cl_2 \cdot (PCy_3)_2$, CH_2Cl_2 , RT, 12 h, 94% (Z:E = 1:1); c) HF, MeCN, Et_2O , RT, 12 h, 65%; d) Dimethyldioxiran, CH_2Cl_2 , $-35^\circ C$, 2 h, 48%.

Bende Wittig-Reaktion liefern 16, das in einer abschließenden Desilylierung mit TBAF in THF den Baustein 4 bildet.

Die Veresterung von 9 mit 4 in Gegenwart von DCC und DMAP führt zur diastereomerenreinen Verbindung 17 (Schema 4). Ringschlußmetathese^[12] mit $[RuCHPh]Cl_2 \cdot (PCy_3)_2$ in CH_2Cl_2 liefert 18 als Diastereomergemisch (Z:E 1:1) in 94% Ausbeute. Den Abschluß der Totalsynthese bilden die Desilylierung mit HF in Acetonitril/Ether zu 19^[13] und eine regio- und stereoselektive Epoxidierung mit Dimethyldioxiran zu 1.^[14]

Durch unsere streng konvergente Synthese eröffnen sich viele Optionen zu Analoga, was hinsichtlich der biologischen Aktivität von Bedeutung ist. Die Synthese kommt mit nur einem Schutzgruppentyp (TBS) aus, wobei die Schutzgruppen in selektiven Reaktionen eingeführt oder abgespalten werden. Die stereoselektive Anti-Cram-Aldolreaktion ist bemerkenswert und ein weiteres beeindruckendes Beispiel für die doppelte Stereodifferenzierung mit einem Aldehyd und einem chiralen Enolat als Substraten. Die Ringschlußmetathese zu 18 gelingt in 94% Ausbeute (Ausbeute an isoliertem Produkt), liefert allerdings ein 1:1-Gemisch der Z- und E-Isomere. Durch Variation der Reaktionsbedingungen/Schutzgruppen könnte das Isomerenverhältnis verbessert werden. Gegenstand unserer aktuellen Arbeiten ist die Synthese des biologisch deutlich wirksameren Epothilons B (R = Me) nach der gleichen Strategie.

Eingegangen am 28. Dezember 1996 [Z9940]

Stichworte: Aldolreaktionen · Epothilone · Metathesen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567–69.
- [2] D. Schinzer, *Eur. Chem. Chron.* **1996**, *1*, 7–10.
- [3] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325–2333.
- [4] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Valberg, Z. Zang, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2554–2556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2399–2401.
- [5] D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1477–1482.
- [6] D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7998–7999.
- [7] D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8000–8001.
- [8] J. Mulzer, A. Mantoulidis, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9179–9182.
- [9] A. Balog, D. Meng, T. Kamencka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2801–2803.
- [10] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Valberg, Z. Zang, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170–172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166–168.
- [11] Spuren des anderen Stereoisomers können erst bei Aldolreaktionen im Gramm-Maßstab nachgewiesen werden.
- [12] W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [13] Der Name Epothilon C wurde von G. Höfle vorgeschlagen. Wir danken G. Höfle für eine Probe von Epothilon C 19.
- [14] Das Hauptprodukt dieser Reaktion ist (–)-Epothilon A 1, das die gleichen chromatographischen und spektroskopischen Eigenschaften aufweist wie eine authentische Probe. Wir danken G. Höfle für eine Probe von (–)-Epothilon A 1.